

ANNEE 1970

THESE

N^o

242

POUR LE

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

P A R

Jean-Michel VITEAU

Né le 21 février 1942 à Avallon (YONNE)

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE :

**LES REACTIONS TUBERCULINIQUES
CHEZ LES CANCEREUX**

Président : M. PAYET, Professeur

ANNEE 1970

THESE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

P A R

Jean-Michel VITEAU

Né le 21 février 1942 à Avallon (YONNE)

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE :

**LES REACTIONS TUBERCULINIQUES
CHEZ LES CANCEREUX**

Président : M. PAYET, Professeur

THÈSE

ANNÉE 1970

DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée par

M. J. J.

Université de Paris

Faculté de Médecine

Service de Médecine Interne

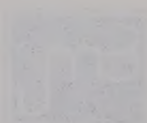


LES REACTIONS THERMIQUES

DE LA CELLULOSE

Présentée à l'Université de Paris

10 RUE CASSEAU PARIS



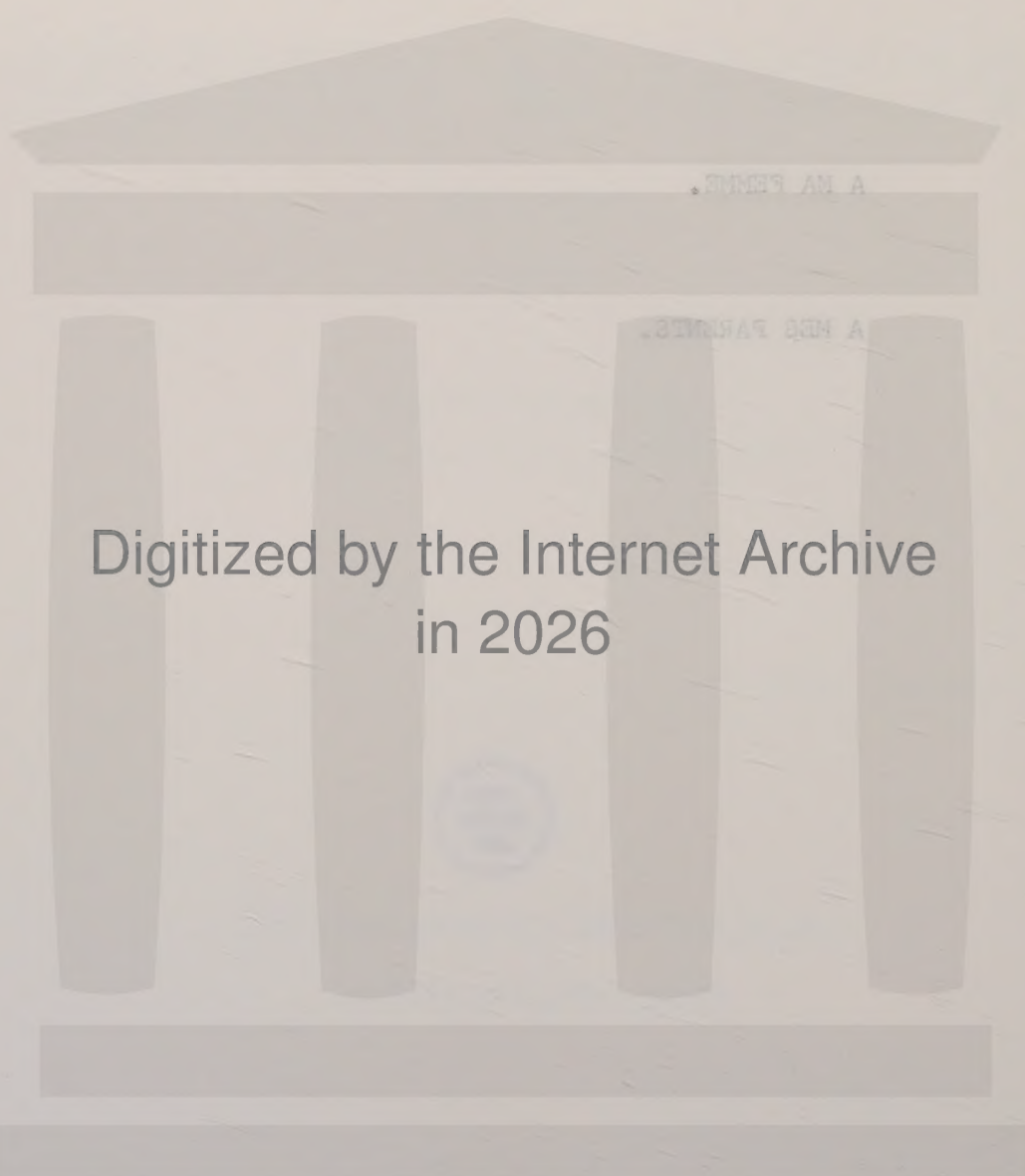
EDITIONS A. G. S. S.

A MESSEIGNEUR LE PROCUREUR GÉNÉRAL

A MA FEMME.

A MES PARENTS.

Qu'il accepte le mariage de
sa respectable et parfaite grand-mère.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41553006_0026

A MONSIEUR LE PROFESSEUR PAYET

qui m'a fait l'honneur d'accepter
la présidence de cette thèse.

Qu'il accepte le témoignage de
ma respectueuses et profonde gratitude.

A MONSIEUR LE DOCTEUR LE MELLETIER

qui m'a inspiré le sujet de ce travail
et qui m'a aidé de ses conseils et de
son expérience.

Qu'il trouve ici le témoignage
d'une profonde admiration.

A MADEMOISELLE LE DOCTEUR DELMAS

qui m'a permis de réaliser ce travail

Qu'elle trouve ici l'expression
de ma reconnaissance.

A MESSIEURS LES DOCTEURS

DAUMET, Chirurgien

VERDOUX, Chirurgien

A MESSIEURS LES DOCTEURS

GARNIER

PASQUIER

CHOFFEL

TALLARD

MIGUERES

GUEZ

PAYOT

qui m'ont permis de tester leurs patients.

PLAN

INTRODUCTION

HISTORIQUE

RAPPEL DES DONNEES CONCERNANT LES REACTIONS D'HYPERSENSIBILITE RETARDEE DE TYPE TUBERCULINIQUE.

NATURE DE L'HYPERSENSIBILITE DE TYPE TUBERCULINIQUE.

- Spécificité de l'allergie tuberculinique.
- Constitution et évolution de l'allergie tuberculinique.

LES FLUCTUATIONS DES REACTIONS TUBERCULINIQUES.

- 1 - au cours de la tuberculose maladie.
- 2 - au cours des affections du S.R.E.
- 3 - au cours des maladies infectieuses.
- 4 - dans la pathologie non infectieuse.
- 5 - sous l'influence des thérapeutiques.
- 6 - les modifications physiologiques de la sensibilité tuberculinique.
 - a) influence de l'âge
 - b) influence du sexe
 - c) influence ethnique

LES FACTEURS NON SPECIFIQUES DANS LES REACTIONS TUBERCULINIQUES.

RECHERCHES PERSONNELLES.

- Présentation des groupes.
- Résultats
 - comparaison globale
 - réactions tuberculiniques selon l'âge
 - réactions tuberculiniques et étendues des lésions.
 - réactions tuberculiniques et perte de poids.
 - test d'ALDRICH et Mac LURE.
 - test d'irritation au sulfate de codéine.

CONCLUSIONS.

BIBLIOGRAPHIE.

REPORT

SECTION

REPORT DE

SECTION

SECTION

- CC
- SF

SECTION

1 -

3 -

4 -

5 -

6 -

SECTION

SECTION

7 -

8 -

SECTION

SECTION

INTRODUCTION.

Divers travaux récents ont montré l'importance des processus immunitaires cellulaires (plus qu'humoraux) dans les cancers (Alexander). D'autres ont conduit à penser que chez l'animal et chez l'homme les défenses anti-cancéreuses pouvaient être renforcées par l'incitation des processus immunitaires cellulaires à l'aide d'agents non spécifiques notamment le B.C.G. (OLD, HALPERN, AMIEL).

En raison des relations d'ailleurs complexes et mal connues entre immunité cellulaire et allergie retardée de type tuberculinique, on a pensé que les réactions cutanées à la tuberculine pouvaient fournir un indice sur l'état des défenses anti cancéreuses (L. ISRAEL). Ceci donne une actualité nouvelle à l'étude des réactions tuberculiniques chez les cancéreux qui a déjà fait l'objet de nombreux travaux.

-oooOooo-

HISTORIQUE.

La doctrine de l'antagonisme cancer tuberculose eut de nombreux adeptes autrefois, se fondant la plupart du temps sur des arguments cliniques plus ou moins justifiés. La possibilité d'une association cancer tuberculose et son caractère non exceptionnel ayant été démontré (HUGUENIN R.) ; les recherches s'orientèrent plus particulièrement vers l'étude des réactions cutanées à la tuberculine chez les cancéreux.

JOUSSET en 1926 a évalué à 77 % la fréquence des cuti-réactions négatives chez les cancéreux (17 fois sur 22). RENAUD à la même époque a trouvé une proportion de 28 % (9 fois sur 32). ROTTAW, 26 % (11 fois sur 42). THOMAS dans sa thèse a retrouvé cette anergie, mais a fait une distinction en fonction du sexe : 30 % d'anergie chez les hommes, 47 % chez les femmes. HUGHES et MACKAY ont trouvé un pourcentage de négativité de 48 % et ont montré que cette anergie était d'autant plus manifeste que le cancer était étendu. SOLOWAY, pour sa part a trouvé un pourcentage de négativité beaucoup plus grand (90 %).

Ces constatations sont d'autant plus importantes qu'elles appartiennent à une époque ancienne où la positivité des réactions tuberculiniques était considérée comme étant la règle chez l'adulte normal.

Cette dépression est-elle réelle ?

Si elle existe, quels sont ses caractères ?

De quels facteurs dépend-elle ?

- immunologiques (spécifiques ou non)
- non spécifiques liés à des facteurs :

- ++ généraux (dénutrition, influence endocrinienne, éventuellement thérapeutique)
- ++ locaux (diffusion cutanée et modification de la réactivité cutanée avec ce que tout cela comporte d'imprécision).

Peut-on en tirer une conclusion en ce qui concerne les défenses immunitaires des cancéreux vis-à-vis de la tuberculose ? Si oui peut-on inférer de l'immunité antituberculeuse aux processus immunitaires anti-cancéreux ?

RAPPEL DES DONNES CONCERNANT LES REACTIONS
D'HYPERSENSIBILITE RETARDEE DE TYPE TUBERCULINIQUE.

La tuberculine est un produit complexe, fait d'un certain nombre de constituants :

- sucres
- acides nucléiques
- graisses
- protéines surtout.

Il existe plusieurs sortes de tuberculine :

La vieille tuberculine de R. KOCK, obtenue par culture de 4 à 10 semaines de bacilles tuberculeux (sur bouillon glycérimé à 5 % ou sur milieu de Sauton), stérilisés par la chaleur, filtrés et réduit au 1/10^e de leur volume initial.

Cette tuberculine contenait des produits (éléments du milieu nutritif) susceptibles de déterminer des réactions non spécifiques.

Pour cette raison on utilise actuellement des tuberculines purifiées dont les principales sont :

- a - "Purified Protein Derivable" (P.P.D.) qui est une tuberculine chauffée employée dans les pays anglo-saxons.
- b - La tuberculine purifiée IP 48 de l'Institut Pasteur obtenue par précipitation par l'acide salicylique puis par l'alcool à 95 %.

De ce fait les réactions effectuées par la vieille tuberculine et par les diverses tuberculines purifiées ne sont pas toujours comparables.

Les remarquables travaux de SEIBERT F.B. étayés en France par BURTIN P. et KOURILSKY R. ont montré que les protéines tuberculiniques pouvaient se fractionner en trois types qui pouvaient être distingués selon leurs propriétés physico-chimiques (solubilité, sédimentation, mobilité électrophorétique).

La protéine A : de faible mobilité électrophorétique, de poids moléculaire 32 000 à 44 000, possède l'activité tuberculinique la plus forte.

La protéine B : de poids moléculaire d'environ 16 000, possède une forte mobilité électrophorétique, mais a une activité tuberculinique plus faible que la précédente.

La protéine C : de même mobilité électrophorétique que la protéine B, est la moins active.

Parmi les constituants de la tuberculine seules les protéines ont une activité tuberculinique et sont susceptibles de produire chez des sujets sensibles une réaction tuberculinique. (LONG - CHOUCROUN).

D'après l'opinion générale, l'inflammation produite par la tuberculine dans un organisme sensible diffère seulement de la réaction produite par un irritant non spécifique par son intensité et son apparition retardée ; elles sont qualitativement semblables (RICH).

Ces phénomènes ont été bien étudiés chez le cobaye par LAPORTE R. dans les deux premières heures qui suivent l'injection tuberculinique, des phénomènes exsudatifs et congestifs se produisent, avec afflux cellulaire.

- Au bout d'un quart d'heure : on voit une margination et diapédèse intense de polynucléaires et de cellules mononuclées.

- Après une heure : l'infiltration cellulaire est plus étendue, elle diffuse largement. L'oedème diminue mais les phénomènes vasodilatateurs persistent.

- Vers la 3e heure : l'oedème et la congestion vasculaire diminuent tandis que l'afflux cellulaire augmente.

- Vers la 8e heure : dans les réactions fortes, apparition des premières lésions, et installation des phénomènes nécrotiques. Dans les réactions faibles il y a absence de nécrose et prédominance de monocytes.

- Après quelques jours, apparaissent les cellules géantes qui sont d'ailleurs rares en l'absence de nécrose.

Les controverses sont au sujet de l'afflux initial des cellules. Pour LAPORTE R., il y a prédominance de l'afflux initial des polynucléaires dans les réactions fortes qui donnent lieu à une nécrose cellulaire ; tandis que les monocytes prédominent initialement dans les réactions de plus faible intensité. Pour DIENES, MALLORY et RICH les polynucléaires prédominent au début ; pour GELL et WAKSMAN, il y a afflux initial de cellules mononuclées.

LAPORTE a montré également chez le cobaye que l'histologie de la réaction tuberculinique était tout à fait comparable à celle produite par un irritant non spécifique mais par contre, qu'elle n'avait aucun rapport avec une réaction cutanée anaphylactique de type Arthus.

NATURE DE L'HYPERSENSIBILITE RETARDEE

DE TYPE TUBERCULINIQUE

On a d'abord pensé que l'hypersensibilité retardée était un cas particulier de l'anaphylaxie aux protéides bacillaires. De nombreux arguments s'inscrivent contre cette assimilation. Les réactions anaphylactiques ont pour caractère essentiel d'apparaître immédiatement, ce qui n'est pas le cas de la réaction tuberculinique, qui apparaît après un certain délai. L'hypersensibilité tuberculinique ne se transmet pas passivement par injection de sérum, ce qui est le cas dans les réactions de type anaphylactique ; de plus, il est impossible de produire l'hypersensibilité tuberculinique par les substances mêmes qui en déclenchent les réactions, c'est-à-dire les protéides contenus dans la tuberculine et, bien plus l'injection de ces protéides à dose suffisante peut produire dans certaines conditions chez l'animal une anaphylaxie aux protéides différente de la réaction d'hypersensibilité habituelle, et qui par son existence même prouve que l'hypersensibilité tuberculinique est autre chose qu'une anaphylaxie (BALDWIN, SEIBERT).

Les expériences de RICH et LEWIS ont mis en évidence le support cellulaire de l'hypersensibilité tuberculinique ; ils ont montré que des cellules d'un animal hypersensible à la tuberculine en culture de ~~tissus~~ sont détruites lorsque le milieu est additionné de tuberculine alors que les cellules provenant d'un animal neuf ne sont pas gênées dans leur croissance par la présence de cette même tuberculine.

FAVOUR en 1947 a constaté qu'in vitro la tuberculine provoquait la lyse des lymphocytes provenant de cobayes allergiques. Des faits de même ordre ont été observés chez l'homme chez qui les lymphocytes et les polynucléaires apparaissent également sensibles. Le mécanisme exact et leur signification sont encore ignorés.

Pendant longtemps on a pensé que le transfert de l'allergie tuberculinique d'un animal sensibilisé à un animal neuf était impossible. CHASE en 1945 réunissait pour la première fois le transfert de l'allergie tuberculinique chez l'animal par injection d'éléments cellulaires. Depuis de nombreux auteurs ont confirmé ce travail notamment KOURILSKY et DECROIX en France. LAWRENCE a réussi à transmettre passivement l'hypersensibilité tuberculinique chez l'homme par injection intra-dermique de leucocytes vivants obtenus à partir du sang de donneurs humains à réaction tuberculinique positive. Cependant toutes les cellules ne sont pas aptes à transmettre cette hypersensibilité, les polynucléaires n'ont donné aucun résultat ; ce sont particulièrement les lymphocytes et les cellules mononucléées de l'exsudat péritonéal qui ont été les plus utilisées et qui sont les plus aptes. On a d'ailleurs montré que le transfert était d'autant plus net que la quantité de cellules injectées était plus grande et que ces cellules provenaient d'un donneur présentant une forte réaction tuberculinique.

SPECIFICITE DE L'ALLERGIE TUBERCULINIQUE.

La réaction tuberculinique constate et permet de mesurer un état d'allergie. Cette notion a été introduite par Von PIRQUET en 1907, qui a comparé les réactions cutanées à la tuberculine d'individus d'âges différents ; il remarqua que certains réagissaient par une papule alors que d'autres ne réagissaient pas, il qualifié les premiers d' "allergiques", pour indiquer qu'ils se comportaient de façon différente.

On peut se demander dans quelle mesure cette allergie tuberculinique est tuberculeuse et si la tuberculine est le représentant fidèle du bacille de Koch. Il semble bien que l'allergie tuberculinique puisse être effectivement assimilée à l'allergie au bacille de Koch avec cependant quelques réserves. Koch montra pour la première fois en 1891 chez des cobayes préalablement tuberculisés qu'une seconde inoculation de bacille tuberculeux après un délai convenable entraînait une lésion locale inflammatoire vive suivie de nécrose différant de l'inoculation première par sa rapidité d'apparition et son intensité ; ce processus contrairement à ce qui s'était passé pour la première inoculation n'était suivi ni d'abcès ni de diffusion lymphatique. Selon BARIETY, il existe une similitude réactionnelle entre la réaction au bacille de Koch et la réaction tuberculinique ; un phé-

nomène de Koch est identique à une forte réaction tuberculinique, le phénomène de Koch en miniature à une réaction faible. Les rapports chronologiques ne sont pas moins évidents, le phénomène ne s'observe que lorsque l'allergie tuberculinique existe et il y a une certaine relation entre les réinfections successives et les fluctuations de l'allergie.

Cependant, on sait depuis longtemps que l'emploi de tuberculine extraite de souches humaines ou bovines ne permet pas d'apprécier le type humain ou bovin de l'affection ; et que les tuberculines humaines, bovines, et le B.C.G. donnent chez des tuberculeux atteints de lésions à bacille humain ou bovin des réactions comparables. Le rôle du bacille aviaire comme agent de sensibilisation croisée a été reconnu depuis longtemps par les études vétérinaires. La lèpre, par contre, n'entraîne aucune sensibilisation cutanée à la tuberculine et dans certains cas, on a même abouti à une anergie à la tuberculine au cours de la lèpre à forme lépromateuse.

Les mycobactéries atypiques ont fait l'objet ces dernières années de recherches du plus haut intérêt. Les travaux de PALMER, EDWARDS et du bureau de Recherche sur la Tuberculose à l'O.M.S., à la suite d'une étude des réactions tuberculiniques à travers le monde, les ont conduit à admettre l'existence de deux types différents de sensibilité naturelle à la tuberculine.

Le type "fort" ou spécifique, correspondant aux réactions nettement positives à l'injection intradermique d'une dose moyenne de tuberculine.

Le type "faible" ou non spécifique répondant aux réactions de faible intensité à une dose moyenne de tuberculine.

Ces auteurs ont émis l'hypothèse que ce dernier type ne traduisait nullement une infection par le bacille tuberculeux, mais une infection sans doute occulte par d'autres mycobactéries présentant des caractères antigéniques voisins.

Dans l'état des connaissances actuelles, il est difficile d'admettre que cette sensibilisation non spécifique joue un rôle important dans les réactions tuberculiniques de notre pays. Et on peut estimer que les tests tuberculiniques sont un moyen utile d'explorer le comportement des individus à l'égard de l'infection tuberculeuse.

La constitution et l'évolution de l'allergie tuberculinique.

Le nouveau-né, même issu d'une mère tuberculeuse, et sauf le cas exceptionnel où existent des lésions congénitales, est complètement insensible à la tuberculine. L'apparition de l'allergie se produit un certain temps après le contagé ; cette période que DEBRE et JACQUET ont nommé "ante-allergique" est de l'ordre de 6 semaines à 3 mois. La durée de cette période est inversement proportionnelle à l'importance de la contamination. Cette allergie tuberculinique n'apparaît pas brusquement mais de façon progressive et en quelques jours les réactions deviennent successivement très faibles, faibles, puis fortes. (DEBRE R. et JACQUET P.).

Il était classique de considérer que l'allergie tuberculinique une fois acquise, était perpétuelle et que la primo-infection suffisait à entretenir toute la vie une sensibilité à la tuberculine. AMEUILLE et CANETTI se sont élevés contre cette conception, et ont émis l'hypothèse selon laquelle le maintien de l'allergie tuberculinique était due à des réinfections successives. A l'appui de cette hypothèse, CANETTI et LACAZE ont montré que la sensibilité tuberculinique était variable selon l'âge et que le maximum de sensibilité s'observait à l'âge moyen auquel les contacts importants étaient les plus nombreux.

Par ailleurs, on connaît aujourd'hui la relative fréquence de négativation de réactions tuberculiniques de l'adulte antérieurement positives dans le jeune âge dans les pays peu tuberculisés.

Cette hypothèse ne permet pas d'expliquer toutes les fluctuations de l'allergie tuberculinique au cours de la maladie tuberculeuse et au cours d'infections latentes. Des facteurs non spécifiques dont le rôle est encore mal défini jouent probablement un rôle important.

LES FLUCTUATIONS DES REACTIONS TUBERCULINIQUES.

1° - Les variations des réactions tuberculiniques au cours de la tuberculose maladie.

Au cours de la pleurésie sero-fibrineuse, il existe fréquemment une hypoergie tuberculinique, comme l'a souligné CANETTI. Ces observations sont généralement confirmées par de nombreux auteurs (Le MELLETIER et Le PRESTRE, JACCARD, CHOUCROUN et KOURILSKY). Les variations des pourcentages de négativité (20 à 50 %) dépendent pour une large part de la dilution employée.

CANETTI pense qu'il existe au cours de la PSF. un facteur déprimant la sensibilité à la tuberculine. Des hypoergies tuberculiniques et même des anergies ont été notées au cours de la tuberculose miliaire, péritonéale intestinale et génito-urinaire (E. BERNARD et B. KREIS). A l'inverse, l'allergie à la tuberculine est forte chez les sujets atteints de tuberculose ganglionnaire, ostéo-articulaire ou cutanée.

Au cours de la tuberculose pulmonaire ulcéro-caséreuse, les réactions tuberculiniques sont quelques fois négatives ; on les rencontre plus particulièrement dans les tuberculoses à forme très étendues. Pour CANETTI et LACAZE, ce serait un des signes pronostiques les plus graves que l'on puisse observer au cours d'une tuberculose pulmonaire. Pour ces auteurs, il s'agirait d'une anergie dite "passive" où la résistance de l'organisme se serait effondrée devant la diffusion de l'infection.

Cependant, on peut observer des anergies tuberculiniques accompagnant des tuberculoses de réinfection limitées et peu évolutives. Ces tuberculoses anergiques ont été étudiées en France par BROCARD, COULAUD et

LEMANISSIER qui ont montré que ces formes de tuberculoses anergiques avaient une évolution assez particulière en ce sens qu'elles évoluaient lentement sans poussée, pratiquement sans signes généraux ni fonctionnels ; il s'agit le plus souvent de découvertes systématiques. Cette forme de tuberculose traduirait une résistance innée de l'organisme et il s'agirait alors d'une anergie "active" s'opposant à l'anergie "passive" des formes graves.

2° - Les modifications des réactions tuberculiniques au cours des affections du système réticulo-endothélial.

La maladie de BESNIER BOECK SCHAUMAN s'accompagne très fréquemment de réactions tuberculiniques négatives. (80 % des cas environ). Diverses hypothèses ont essayé d'expliquer ces phénomènes ; certains invoquent un phénomène histophysiologique bloquant le système réticulo-endothélial ; d'autres incriminent une modalité réactionnelle particulière des tissus ; d'autres enfin, mettent en cause un anticorps sérique négativant. La pluralité de ces hypothèses en dit long sur notre signorance.

La maladie de Hodgkin donne habituellement des réactions cutanées tuberculiniques négatives ou faibles (70 à 75 % des cas), ainsi qu'au cours des leucoses ; là encore, la fréquence de l'allergie tuberculinique est diversement appréciée.

3° - Les modifications de l'allergie tuberculinique au cours des maladies infectieuses.

Depuis longtemps, on sait que la rougeole est une maladie anergisante. Ceci avait déjà été remarqué par Von PIRQUET. Par la suite de nombreux auteurs ont affirmé ce fait. MELNOTTE, en 1946, se fondant sur une statistique de 344 soldats rougeoleux a abouti aux conclusions suivantes : cette extinction de l'allergie cutanée survient dans 50 % des cas ; elle est parfois précoce (dès la période d'invasion) ; parfois tardive (après l'éruption) ; mais survient en général entre le 4e et le 11e jour de l'affection, elle dure en général 8 jours environ et les réactions à la tuberculine réapparaissent ensuite.

Cette anergie cutanée est-elle spécifique ? Certains auteurs l'ont affirmé en se fondant sur le fait qu'une tuberculose le plus souvent évolu-

tive et grave survenait fréquemment au décours d'une rougeole ; d'autres au contraire, pensent que cette anergie cutanée est due à un phénomène local purement vasculaire (RICH ; PILCHER).

D'autres maladies infectieuses peuvent être occasionnellement anergisantes, en particulier la coqueluche. En fait, il semble que la grande majorité des infections aiguës microbiennes ou virales puisse donner des anergies cutanées à la tuberculine.

4° - Les modifications des réactions tuberculiques dans la pathologie non infectieuse.

FIESSINGER et BRODIN ont montré en 1921 la dépression des réactions tuberculiques chez les tuberculeux souffrant d'une atteinte hépatique. JOUSSET en 1926 a confirmé cette hypothèse à propos des cirrhistes. Plus récemment COURY, FORES et Mlle WIRIOT, à la suite d'une étude portant sur 64 cirrhistiques ont trouvé une hypoergie manifeste dans le sexe féminin alors que chez l'homme les résultats sont beaucoup plus contestables.

Là encore la diversité des techniques utilisées, l'imprécision quant au seuil tuberculique des travaux anciens, otent aux considérations précédentes une partie de leur valeur.

Le renforcement des réactions tuberculiques sous l'effet d'états pathologiques non spécifiques a été moins bien étudié. Deux groupes d'affec-tion semblent de nature à accroître l'intensité des réactions tuberculiques. D'une part les affections allergiques générales telles que l'asthme, l'urti-caire, la polyarthrite rhumatismale et d'autre part les différentes variétés d'oedèmes périphériques ; nous étudierons plus en détail plus loin les condi-tions tissulaires locales qui peuvent en être responsables.

5° - L'influence des thérapeutiques.

L'effet hypoergisant des thérapeutiques antituberculeuses est connu (LEITNER, CANETTI et SAENZ). A quelle action peut-on attribuer cet effet anergisant ? A leurs actions bactériostatiques ou bactéricides, à une action proprement désensibilisante, ou tout simplement à leurs actions

curatives des lésions tuberculeuses (FOURESTIER). Le problème n'est pas résolu d'autant plus que certains auteurs ont affirmé le contraire et ont soutenu que le traitement antituberculeux à son début pouvait accroître l'allergie tuberculinique.

L'influence des hormones anti-inflammatoires sur les réactions tuberculiniques a fait l'objet de nombreux travaux. Les avis sont partagés à ce sujet, certains comme LOUVET, FAVOUR, HARRIS ont conclu à l'action dépressive des corticoïdes sur la sensibilité tuberculinique chez l'animal à condition de lui administrer des doses considérables de cortisone, d'autres font état de l'absence de toute influence des corticoïdes chez l'animal ou chez l'homme soumis à une dose normale (COURY et Mlle WIRIOT ; SHELDON, SPAIN et COSTE). Il semble donc que la dose joue un rôle important.

Cette "anergie cortisonique" a été rapprochée de l'affaiblissement des réactions tuberculiniques au cours de la grossesse et dans le post-partum sous l'effet de l'inondation de l'organisme maternel par les corticostéroïdes (PARAF et DESBORDES).

Les variations de l'allergie tuberculinique en fonction de la vitamine C ont été tout particulièrement étudiées par des auteurs anglais. LONG, MILES et PERRY ont montré que l'acide ascorbique désensibilisait nettement les cobayes rendus allergiques à la tuberculine et que l'oxydation de l'acide ascorbique en acide déshydroascorbique favorisait la désensibilisation de l'animal à la tuberculine.

L'incidence de la chimiothérapie antimitotique sur les réactions tuberculiniques a été signalée par MIGUERES. Pour cet auteur, le pourcentage des réactions tuberculiniques négatives est plus important après chimiothérapie.

6° - Les modifications physiologiques de la sensibilité tuberculinique.

a) Influence de l'âge

La baisse de la sensibilité tuberculinique chez les sujets âgés est un fait connu. La proportion des sujets anergiques a été diversement appréciée selon les auteurs. WELLS et SMITH dans une statistique portant sur 5 552 sujets et ARONSON sur plus 12 000 personnes avaient noté un ac-

croissement des réactions négatives chez les sujets âgés ; TROISIER et MACLOUF ont trouvé un pourcentage de négativité de 7,7 % entre 60 et 69 ans, 11,3 % entre 70 et 79 ans, 12,5 % entre 80 et 89 ans. CANETTI, pour sa part a trouvé qu'il y avait un accroissement du pourcentage des réactions positives jusqu'à la cinquantaine puis décroissance nette de ce pourcentage jusqu'au grand âge. Les pourcentages de négativité pour une dilution au 1/1 000 étaient alors de 6,6 % entre 51 et 60 ans, 12 % de 61 à 70 ans, 14 % de 71 à 80 ans. Selon la dilution minima active, la réactivité la plus forte se situait dans le jeune âge adulte.

COURY et Mlle WIRIOT ont confirmé ces travaux et ont montré dans leurs statistiques que la plus grande fréquence des réponses positives se situait entre 35 et 45 ans puis tendait à s'abaisser au-delà de cet âge ; les pourcentages de négativité étant de 15 % entre 50 et 60 ans, 23 % entre 60 et 70 ans et 23 % entre 70 et 80 ans.

En résumé, tout le monde s'accorde à dire que la sensibilité tuberculinique diminue avec l'âge, certains travaux font état à 70 ans d'un pourcentage de négativité de 5 à 15 %, d'autres de 15 à 30 %, d'autres encore d'un pourcentage plus élevé ; d'une manière générale, les pourcentages les plus élevés proviennent des statistiques les plus récentes.

Plusieurs hypothèses ont été avancées pour expliquer cette baisse de la sensibilité tuberculinique avec l'âge, celle-ci a été attribuée notamment à la déshydratation de la peau sénile (OMLAND), à un hypofonctionnement endocrinien (REMBERT), ou à une absence de réinfection (CANETTI et LACAZE).

b) Influence du sexe.

L'influence du sexe sur les réactions tuberculiniques a beaucoup moins retenu l'attention que celle de l'âge, cependant, la plupart des auteurs ont noté un pourcentage de négativité plus élevé chez la femme que chez l'homme au même âge. COURY a trouvé 18 % de réactions négatives chez les femmes contre 5 % chez les hommes. JACCARD 19 % chez les femmes contre 13 % chez les hommes. CANETTI est le seul à avoir émis une opinion inverse ; il a constaté une réactivité plus forte chez la femme.

La plupart des auteurs s'accordent à dire que l'atténuation des tests cutanés est manifeste après la ménopause et qu'il existe des variations de l'allergie tuberculinique au cours du cycle menstruel.

De nombreux auteurs ont étudié l'allergie tuberculinique au cours de la gestation (STERN, NOBECOURT et PARAF, COULAUD, DEBRE) ; ils ont trouvé une anergie ou une hypoergie cutanée au cours de la grossesse.

On ne peut manquer de relever les contradictions qui opposent ces différents travaux ; il semble cependant certain que la sensibilité cutanée est plus faible chez la femme.

c) Influence ethnique.

Le facteur ethnique joue un rôle dans l'intensité des réactions tuberculiniques. Au point de vue expérimental, BOQUET, NEGRE et WALTER ont montré que le rat blanc était incapable de développer une allergie cutanée tuberculinique même après une injection de doses élevées de tuberculine. LURIE et ses Collaborateurs ont montré que certaines lignées de lapins étaient plus sensibles que d'autres à l'infection tuberculeuse ; ce même auteur a montré plus tard au moyen du test de diffusion locale d'un colorant que la diffusion locale du colorant était inversement proportionnelle à la résistance de la lignée.

La différenciation allergique des diverses races humaines est un phénomène connu et il est bien certain que la race blanche développe une allergie tuberculinique moins forte que la race noire (FOURESTIER M.).

LES FACTEURS NON SPECIFIQUES DANS LES REACTIONS CUTANÉES A LA TUBERCULOSE

Les réactions cutanées à la tuberculine sont susceptibles d'être influencées par des facteurs non spécifiques locaux ou généraux. Cet aspect des réactions tuberculiniques a été souligné par divers travaux.

PILCHER en 1930 en comparant les réactions cutanées à la tuberculine aux réactions d'un irritant non spécifique avait montré chez des tuberculeux au stade pré-mortem que l'allergie tuberculinique décroissait parallèlement à la sensibilité de la peau à un irritant non spécifique.

En 1933 BACKMANN, FROMMEL et SIERRO, étudiant les relations entre le test de résorption d'une boule d'oedème (test d'ALDRICH et MACLURE) et les tests tuberculiniques chez des malades atteints de tuberculose pulmonaire et d'affections diverses, avaient noté que dans la majorité des cas, l'intensité des réactions cutanées tuberculiniques était inversement proportionnelle à la vitesse de résorption de la boule d'oedème ; cependant ces auteurs avaient trouvé dans certains cas de tuberculose étendue des réactions extrêmement importantes à la tuberculine, alors que le test de résorption était rapide.

SIERRO avait alors émis l'hypothèse selon laquelle la tuberculine se fixait sur place et la réaction tuberculinique dépendait de la fixation locale de la tuberculine et de sa résorption plus ou moins rapide.

GERNEZ en 1935, sur une étude portant sur 60 sujets montra également que l'intensité de la réaction tuberculinique était inversement proportionnelle au temps de résorption d'une boule d'oedème.

SEBERG en 1947 a montré qu'il était possible d'obtenir une réaction cutanée tuberculinique plus forte en comprimant la peau autour du lieu d'injection, inhibant ainsi la résorption de la tuberculine ; ce même auteur a montré

chez des érythémateux (quelle qu'en soit l'étiologie) que la boule oedémateuse produite par l'injection de tuberculine était rapidement absorbée et que les réactions cutanées tuberculiniques étaient négatives. Il a pensé que dans ces cas l'allergie tuberculinique était liée aux changements de condition de l'absorption cutanée.

LE MELLETIER et CAULET en 1953 ont étudié comparativement les réactions cutanées à la tuberculine et la diffusion d'une substance colorée injectée dans le derme (bleu de trypan) chez 60 tuberculeux. Ces auteurs ont conclu qu'il existait dans la grande majorité des cas un rapport inverse entre l'intensité des réactions tuberculiniques et la diffusion du colorant. Ils ont pensé que, chez les tuberculeux, l'intensité de la réponse à l'intra-dermo réaction tuberculinique était influencée davantage par les différences de perméabilité cutanée que par l'inégalité de la sensibilité spécifique à la tuberculine, les facteurs non spécifiques qui étaient capables de modifier les réactions tuberculiniques devaient cette propriété à une modification de la diffusion cutanée portant soit sur la perméabilité de la substance fondamentale du tissu conjonctif, soit sur les échanges capillaires.

Nous devons à PEPPYS un important travail sur ce sujet, datant de 1955. Selon lui la tuberculine injectée s'échappe surtout par les lymphatiques locaux ; la vitesse de disparition de la tuberculine dépend de la vitesse de formation de la lymphe qui, elle-même est sous la dépendance à la fois de la circulation sanguine et de la perméabilité capillaire au lieu d'injection. Ainsi, une augmentation du flux sanguin et de la transudation capillaire conduit à la dilution du produit soluble injecté et à sa disparition de la région. PEPPYS pense que ces facteurs peuvent être réunis dans certaines conditions telles que la grossesse, les affections fébriles ou infectieuses, la cachexie, l'exposition au soleil. D'autre part, il semble que la tuberculine se fixe sur place et que l'intensité de la réaction dépende de la vitesse et du degré de fixation.

RECHERCHES PERSONNELLES.

Dans le but d'apporter une contribution à l'étude des rapports entre réactions tuberculiniques et cancer, nous avons étudié la réponse à la tuberculine de trois groupes de sujets :

- Groupe I : sujets atteints d'un cancer broncho-pulmonaire.
- Groupe II : sujets atteints d'une tuberculose pulmonaire.
- Groupe III : sujets témoins indemnes de toute affection néoplasique ou tuberculeuse connue.

Technique.

Nous avons fait à chaque sujet le même jour :

- une intra-dermo réaction à 3 unités sur la face antérieure de l'avant-bras droit au tiers supéro-externe.
- une intra-dermo réaction à 10 unités sur la face antérieure de l'avant-bras gauche au tiers supéro-externe.

La tuberculine employée fut la tuberculine purifiée IP 48 de l'Institut Pasteur ; la quantité injectée fut toujours de 0,1 ml. La désinfection préalable du lieu d'injection fut faite à l'éther. Toute réaction dans laquelle la boule caractéristique de 7 à 8 mm. de diamètre n'apparut pas, fut recommencée. La totalité des intra-dermos de nos différents groupes ont été faites par la même personne.

La lecture a été effectuée pour chaque sujet par la même personne et a eu lieu les deuxième, quatrième, et sixième jours après l'injection au moyen

d'une règle millimétrique transparente. On nota pour chaque sujet le plus grand diamètre de l'induration et le plus grand diamètre de l'érythème. Pour certains sujets, lorsque les réactions tuberculiques à 10 unités et à 3 unités étaient négatives, et lorsque la durée de leur hospitalisation le permettait, nous avons fait une intra-dermo à 50 unités.

Interprétation des résultats.

La positivité de la réaction a été jugée sur l'induration ; toute réaction dont le diamètre de l'induration était inférieur à 6 mm. a été considérée comme négative.

- Recherche du seuil tuberculinique.

Nous avons recherché pour chaque sujet la dilution minimale active ; comme il ne nous a pas été possible de faire à chaque sujet dont la réaction à 10 unités avait été négative, une intra-dermo à 50 unités, nous n'avons noté que 3 seuils.

- . Seuil 3 unités
- . Seuil 10 unités
- . Seuil supérieur à 10 unités.

- Résultats en fonction d'une dose moyenne de 10 unités.

Nous avons noté chez nos sujets la dimension des indurations pour une dose moyenne de 10 unités et nous avons obtenu ainsi une classification en 3 groupes.

- Réaction forte : le diamètre de l'induration est supérieur ou égal à 12 mm.

- Réaction moyenne : le diamètre de l'induration est compris entre 6 et 11 mm.

- Réaction négative : le diamètre de l'induration est inférieur à 6 mm.

Nous avons fait également à chaque sujet :

1) le test d'Aldrich et Mac Lure.

Nous avons injecté 0,1 ml. de sérum salé isotonique par voie intradermique à la face antérieure de l'avant-bras droit et nous avons étudié la vitesse

de résorption de la boule d'oedème. Les réactions ont été lues à la 30ème minute. Nous avons mesuré et apprécié le volume de la papule par la palpation. Les résultats ont été codifiés de la façon suivante :

0 : résorption rapide, la boule d'oedème a disparu.

+ : résorption moyenne, la boule d'oedème est à peine visible.

++ : résorption lente, la boule d'oedème est visible et palpable.

Son volume est sensiblement le même qu'immédiatement après l'injection.

2) Le test au sulfate de codéine. (Test d'irritation locale ; non spécifique).

Nous avons choisi une solution aqueuse de codéine au 1/1000 ème que nous avons injecté par voie ID à la face antérieure de l'avant-bras gauche. La quantité injectée fut toujours de 0,1 ml., la réaction fut lue à la trentième minute. Nous avons noté chaque fois le plus grand diamètre de la papule et de l'érythème.

L'ensemble des résultats fut consigné sur une fiche signalétique individuelle portant des renseignements concernant :

- l'âge et le sexe
- les antécédents tuberculeux
- la nature des réactions tuberculiques antérieures
- l'affection en cause
- la date du début clinique
- les signes révélateurs du début
- la perte de poids pendant les derniers mois
- la fièvre
- l'état d'hydratation de la peau
- les traitements suivis au moment des tests, en particulier antituberculeux, corticoïdes, radiothérapie.

Pour chaque sujet, du groupe I, qui fut l'objet d'une intervention ou d'une bronchoscopie avec prélèvement histologique, on note :

- le type de l'intervention
- l'envahissement ganglionnaire local
- les métastases à distance éventuelles
- le diagnostic histologique.

REPRESENTATIVITE DES GROUPES

Nos malades provenaient de deux sources différentes :

- Service de pneumologie de l'hôpital de Versailles (Docteur Le Melletier).
- Maison de Santé du Ranelagh

Le groupe I, ou sujets atteints d'un cancer broncho-pulmonaire représentait des malades admis dans ces deux établissements pendant la période du 1er février au 1er novembre 1969.

A cause des modifications importantes des réponses cutanées à la tuberculine au cours du cycle menstruel, les femmes ont été volontairement mises à l'écart ; et nos groupes ne contiennent que des hommes.

Le groupe II, sujets atteints d'une tuberculose pulmonaire et le groupe III , sujets indemnes de toute affection néoplasique ou tuberculeuse connue ont été choisis en fonction du groupe I, de façon à pouvoir établir une comparaison suivant l'âge des sujets.

Le groupe I, ou groupe sujets atteints d'un cancer bronchopulmonaire se composait de 33 personnes.

Caractéristiques du groupe :

L'âge moyen de notre groupe était de 58 ans. Les âges extrêmes de sa série était de :

- 37 ans pour le plus jeune
- 73 ans pour le plus âgé

GRENIER dans sa thèse sur 400 opérés de cancers broncho-pulmonaires trouve un âge moyen de 56 ans. La répartition suivant l'âge confirme le caractère exceptionnel de ce cancer avant 40 ans.

Sur ces 33 cancers broncho-pulmonaires, le diagnostic histologique a pu être précisé dans 24 cas.

- soit par prélèvement lors d'une bronchoscopie
- soit par examen anatomo-pathologique après intervention.

Dans les 9 autres cas, le diagnostic reposait sur des critères cliniques et radiologiques. Il a été confirmé par l'évolution.

L'intervention chirurgicale a été pratiquée dans 20 cas (soit 60 %), dans les 13 autres cas l'intervention n'a pas pu être pratiquée en raison de :

- L'étendue des lésions ou la présence de métastases
- L'état de la fonction respiratoire
- L'état général
- L'âge physiologique

Parmi ceux qui ont été opérés,

- 8 ont subi une pneumonectomie
- 10 ont subi une lobectomie
- 2 ont subi une thoractomie exploratrice.

La répartition histologique était la suivante :

- 13 cancers épidermoïdes
- 3 adéno-carcinomes
- 3 cancers à petites cellules ou indifférenciés
- 1 mésothéliome malin
- 4 n'ont pu être classés dans ces différents groupes, cependant l'examen histologique était indiscutablement en faveur d'un néoplasme.

Notre groupe comprenait 4 cancers secondaires.

Nous avons repris la classification qui avait été proposée par HUGHES et MAC KAY et nous avons divisé notre groupe en 3 parties :

Type A : la tumeur est localisée.

Type B : il existe un envahissement ganglionnaire local mais chirurgicalement extirpable.

Type C : Au-delà de l'envahissement lymphatique local.

Notre groupe se répartissait ainsi :

9 du type A soit 27 %

7 du type B soit 21 %

16 du type C soit 48 %

1 n'a pas pu être classé.

Les signes révélateurs :

Les signes révélateurs sont ceux qui les premiers ont inquiété le malade et ont motivé un examen médical à l'origine du diagnostic. Les signes retrouvés rétrospectivement par l'interrogatoire n'ont pu être considérés comme révélateurs lorsqu'ils n'avaient entraîné aucun examen.

Le cancer a été découvert lors :

- d'un examen systématique 5 fois.
- d'une pneumopathie aigüe 9 fois
- d'une pleurésie 2 fois
- d'une hémoptysie 5 fois
- d'une altération de l'état général 4 fois
- de signes fonctionnels (toux, dyspnée) 1 fois.
- d'une dysphagie 1 fois.
- d'une paralysie récurrentielle 1 fois.
- d'un syndrome de Pancoast et Tobias 1 fois.
- de douleurs 2 fois
- de fièvre 1 fois.

En résumé, 5 fois le cancer est diagnostiqué à l'occasion d'un examen systématique (15 %).

16 fois à l'occasion d'une symptomatologie à révélation lente (50 %).

11 fois à l'occasion d'un début aigu infectieux (34 %).

Ces chiffres sont comparables à ceux de diverses statistiques.

BARIETY découvre le cancer 16 fois sur 100, lors d'un examen systématique ;
SAUVAGE, 18 fois sur 100.

Le groupe II, ou sujets atteints d'une tuberculose pulmonaire se composait de 30 personnes.

L'âge moyen de notre groupe était de 42 ans. Les âges extrêmes de la série étaient de :

- 26 ans pour le plus jeune
- 78 ans pour le plus âgé.

La totalité des malades était sous traitement anti-tuberculeux, certains avaient en plus une corticothérapie (4 cas).

L'étendue des lésions a été précisée selon la classification de la NTA (National Tuberculosis Association) (classification radiologique).

- Lésion minime : lésion discrète, non excavée unilatérale, n'excédant pas l'équivalent de la surface située au-dessus d'une ligne passant par la deuxième articulation chondro-sternale et le corps de la cinquième vertèbre dorsale.

- Lésion de moyenne étendue : lésion discrète disséminée unie ou bilatérale dont l'étendue n'excède pas sur une radio de face la surface d'un poumon ou de son équivalent ; ou lésion dense et confluyente n'excédant pas le tiers du volume d'un poumon (le diamètre total des cavités n'excédant pas 4 cm).

- Lésion très étendue : plus étendue que précédemment.

Nos tuberculeux se répartissaient de la façon suivante :

- lésions minimales : 8
- lésions de moyennes étendues : 9
- lésions très étendues : 9

Le groupe III, ou sujets indemnes de toute affection néoplasique ou tuberculeuse connue.

Ce groupe comprenait 30 personnes.

L'âge moyen de notre groupe était 57 ans.

Les âges extrêmes de la série étaient de :

- 26 ans pour le plus jeune
- 87 ans pour le plus âgé.

Le groupe se répartissait ainsi :

- 9 insuffisants respiratoires chroniques
- 6 pneumopathies aiguës
- 4 suppurations pulmonaires
- 3 asthmatiques
- 3 bronchites chroniques surinfectées
- 1 pleurésie à pneumocoques
- 1 aspergillome
- 3 sujets sains.

COMPARAISON GLOBALE DES REACTIONS TUBERCULINIQUES

Selon l'intensité des réactions cutanées à 10 unités, le pourcentage des réactions négatives était de 36 % (12 sur 33) dans le groupe I (cancer broncho pulmonaire), de 30 % (9 sur 30) dans le groupe II (tuberculose pulmonaire), et de 33 % (10 sur 30) dans le groupe III (sujets témoins). (Graphique I)

On peut considérer qu'il n'existe pas dans notre travail de différences significatives entre les sujets témoins et les sujets atteints d'un cancer broncho-pulmonaire en ce qui concerne la négativité des tests tuberculiniques à 10 unités.

Le pourcentage élevé de réactions négatives chez les tuberculeux est nettement supérieur à celui des statistiques habituelles.

Par contre, le pourcentage des réactions fortes (induration supérieure ou égale à 12 m/m) est nettement moins élevé chez les cancéreux (21 %) (7 sur 33) que chez les sujets témoins (40 %) (12 sur 30) et les tuberculeux (36,5 %) (11 sur 30).

Suivant la dilution minima active (graphique I), les résultats sont comparables ; 39 % (13 sur 33) des cancéreux ont un seuil tuberculinique à 3 unités, 53 % (16 sur 30) des sujets témoins et 60 % (18 sur 30) des tuberculeux.

Au total, le pourcentage des réactions tuberculiniques négatives à 10 unités est sensiblement le même chez les cancéreux et les sujets témoins. Par contre, les cancéreux réagissent plus faiblement à une même dose de tuberculine et le seuil tuberculinique est plus élevé chez les cancéreux que dans les deux autres groupes ; le seuil tuberculinique le plus bas étant celui des tuberculeux. Chez les tuberculeux, ce chiffre de 30 % de réactions négatives à 10 unités est de beaucoup supérieur à celui des statistiques habituelles qui remontent à plusieurs années.

Les 9 tuberculeux qui avaient une réaction négative à 10 unités se répartissaient ainsi :

4 sujets étaient atteints d'une tuberculose grave très étendue, avec atteinte sévère de l'état générale et une perte de poids de plus de 15 kg pour 2 d'entre eux. L'un des sujets n'a pu survivre malgré le traitement.

3 sujets étaient atteints d'une tuberculose de moyenne étendue.

L'un était âgé de 77 ans.

L'autre avait en plus du traitement anti-tuberculeux une corticothérapie.

Le troisième avait un traitement antituberculeux classique.

1 sujet était atteint d'une pleurésie séro-fibrineuse et avait une corticothérapie.

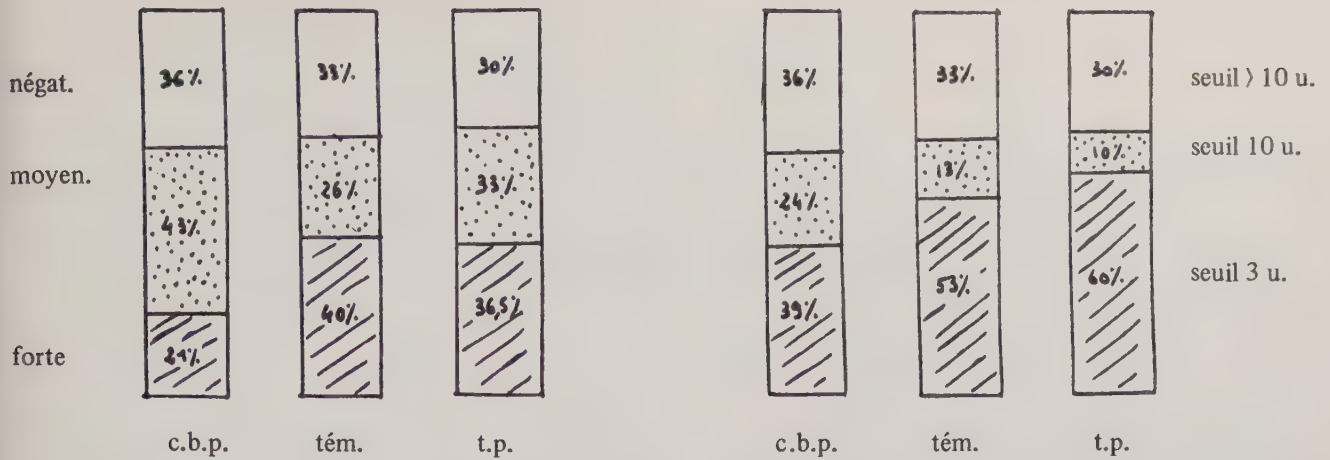
1 sujet était porteur d'un tuberculome de découverte systématique qui a été chirurgicalement extirpé après un traitement antituberculeux sans effet.

On peut donc considérer que notre groupe de tuberculeux n'est pas représentatif des tuberculeux que l'on peut rencontrer habituellement dans un service de pneumologie, ceci tient au fait que nous avons volontairement éliminé de notre travail les sujets jeunes afin de faire une étude comparative avec les cancéreux mais aussi à la présence dans le service de sujets atteints d'une tuberculose particulièrement grave ; ce qui est exceptionnel.

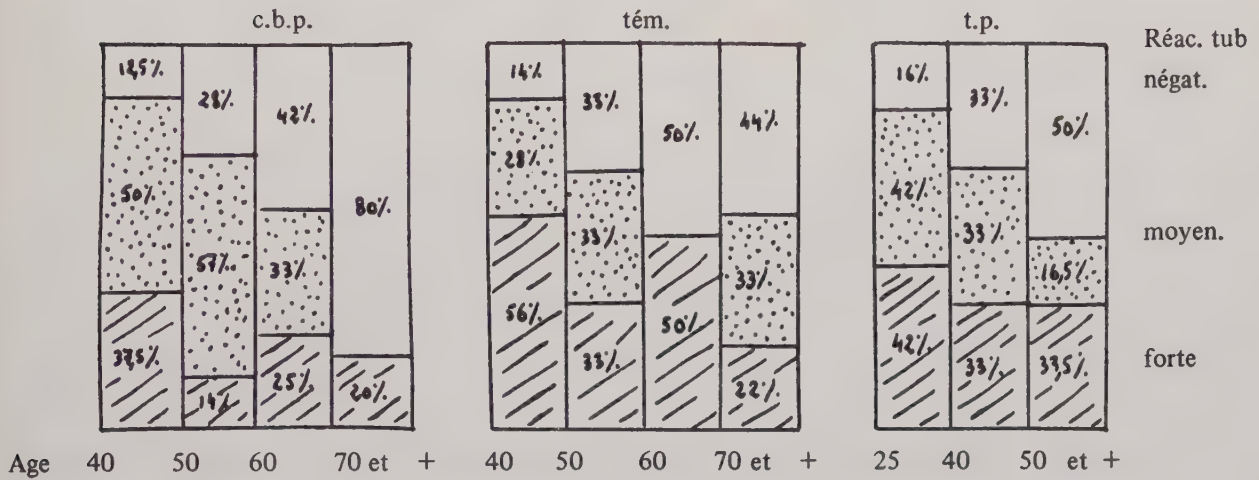
Mis à part ces 4 sujets atteints d'une tuberculose sévère, ceux sous corticothérapie et le sujet âgé, nous arrivons à un chiffre de réactions tuberculiques négatives beaucoup plus faible. Cependant, il n'en est pas moins vrai qu'une telle proportion a pu être observée dans un groupe de tuberculeux.

Intensité des réactions à 10 u.

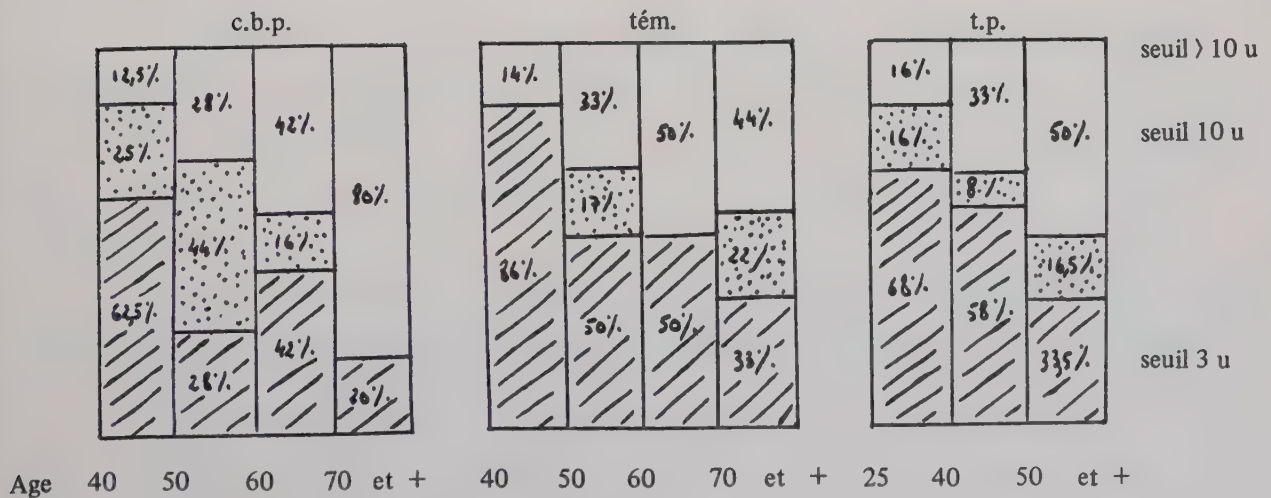
Seuil tuberculinique.



Graphique 1 : Comparaison globale



Graphique 2 : Intensité des réactions à 10 u. selon l'âge



Graphique 3 : Seuil tuberculinique selon l'âge

REACTIONS TUBERCULINIQUES SELON L'AGE

Nous avons comparé les réactions tuberculiniques des sujets d'âges différents. Chez les tuberculeux, l'absence de sujets en nombre suffisant entre 50 et 70 ans, nous a amené à considérer trois tranches d'âge : de 25 à 40 ans, de 40 à 50 ans et plus (graphique II).

Le pourcentage des réactions cutanées négatives à 10 unités était :

- Chez les cancéreux : de 12,5 % (1 sur 8) entre 40 et 50 ans, de 28 % (2 sur 7) entre 50 et 60 ans et 42 % (5 sur 12) entre 60 et 70 ans et 80 % (4 sur 5) au-delà de 70 ans.

- Chez les sujets témoins : de 14 % (1 sur 7) entre 40 et 50 ans, de 33 % (2 sur 6) entre 50 et 60 ans, de 50 % (2 sur 4) entre 60 et 70 ans et de 44 % (4 sur 9) au-delà de 70 ans.

- Chez les tuberculeux : de 16 % (2 sur 12) entre 25 et 40 ans, de 33 % (4 sur 12) entre 40 et 50 ans, de 50 % (3 sur 6) au-delà de 50 ans.

Selon le seuil tuberculinique, les résultats sont superposables (graphique III).

L'allergie tuberculinique diminue avec l'âge dans nos différents groupes. Chez les tuberculeux, le manque d'homogénéité du groupe ne permet pas de conclure. Bornons-nous à noter que la baisse de l'allergie tuberculinique selon l'âge, chez les tuberculeux, existe dans notre groupe avec toutes les réserves que cela comporte.

Chez les cancéreux et chez les sujets témoins, l'allergie tuberculinique diminue dans des proportions semblables et parallèles jusqu'à 70 ans.

Au-delà de 70 ans, l'allergie tuberculinique chute chez les cancéreux alors qu'elle se maintient chez les sujets témoins.

Ces chiffres, bien que plus élevés que ceux des statistiques antérieures, confirment dans l'ensemble les travaux faits à ce sujet.

REACTIONS TUBERCULINIQUES ET ETENDUE DES LESIONS

Chez les cancéreux, le pourcentage des réactions cutanées négatives à 10 unités était de :

- 37,5 % (3 sur 8) chez les sujets du type A (la lésion néoplasique est localisée).
- 0 % (0 sur 8) chez les sujets du type B (ganglions envahis).
- 60 % (9 sur 16) chez les sujets du type C (au-delà de l'envahissement ganglionnaire local).

On serait tenté de croire qu'il existe une relation entre l'extension du cancer et la proportion des réactions cutanées tuberculiniques négatives. Ceci a été admis par un certain nombre d'auteurs. Dans notre travail, le pourcentage des réactions négatives est certes plus élevé chez les sujets du type C que ceux du type A. Il faut cependant souligner l'absence de réactions cutanées négatives chez les sujets du type B et la présence dans le type C de la quasi totalité des sujets âgés. Cette forte proportion de négativité chez les sujets du type C serait plutôt imputable à l'âge des malades qu'à la diffusion du processus néoplasique.

Chez les tuberculeux, le pourcentage des réactions cutanées négatives à 10 unités était de :

- 12,5 % (1 sur 8) chez les sujets atteints de lésions minimales.
- 33,3 % (3 sur 9) chez les sujets atteints de lésions de moyenne étendue.
- 44 % (4 sur 9) chez les sujets atteints de lésions très étendues.

Nous avons trouvé 25 % de réactions négatives (1 sur 4) chez les sujets atteints de P.S.F. Ce résultat ne peut être pris en considération en raison du nombre trop faible de sujets (4 cas). En fait, il s'agit là d'un cas particulier que nous avons évoqué précédemment.

Il semble donc y avoir une relation entre le pourcentage des réactions négatives à 10 unités et l'étendue des lésions tuberculeuses.

REACTIONS TUBERCULINIQUES ET PERTE DE POIDS

Nous nous sommes demandés s'il pouvait y avoir une relation entre les réactions tuberculiniques et la perte de poids. Nous avons donc étudié les pourcentages relatifs des seuils tuberculiniques des sujets dont la perte de poids avait été respectivement de moins de 5 kgs, 5 à 10 kgs, plus de 10 kgs.

Chez les cancéreux, nous avons trouvé un seuil tuberculinique supérieur à 10 unités dans :

- 30 % (5 sur 18) des cas où la perte de poids avait été de moins de 5 Kgs.
- 50 % (4 sur 8) des cas où la perte de poids avait été de 5 à 10 kgs.
- 43 % (3 sur 7) des cas où la perte de poids avait été de plus de 10 kgs.

Tandis que, dans ce même groupe, un seuil tuberculinique inférieur ou égal à 3 unités était trouvé chez :

- 53 % (10 sur 18) des sujets dont la perte de poids avait été de moins de 5 kgs.
- 25 % (2 sur 8) des sujets dont la perte de poids avait été de 5 à 10 kgs.
- 14 % (1 sur 7) des sujets dont la perte de poids avait été de plus de 10 kgs.

Il existe donc chez nos cancéreux une relation directe entre seuil tuberculinique et perte de poids.

Chez les tuberculeux, nous avons trouvé un seuil tuberculinique supérieur à 10 unités dans :

- 20 % (4 sur 20) des cas où la perte de poids avait été de moins de 5 kgs.
- 50 % (3 sur 6) des cas où la perte de poids avait été de 5 à 10 kgs.
- 50 % (2 sur 4) des cas où la perte de poids avait été de plus de 10 kgs.

Là encore, il semble y avoir une relation directe entre le seuil tuberculinique et la perte de poids.

TEST D'ALDRICH ET MAC LURE

Le test d'Aldrich et Mac Lure, ou test de résorption d'une boule d'oédème de sérum salé isotonique a montré (graphique 4) :

- Chez les cancéreux :

Une résorption lente dans 18 % des cas (6 cas) .

Une résorption moyenne dans 56 % des cas (18 cas)

Une résorption rapide dans 26 % des cas (8 cas)

- Chez les sujets sains :

Une résorption lente dans 22 % des cas (6 cas)

Une résorption moyenne dans 29 % des cas (8 cas)

Une résorption rapide dans 49 % des cas (13 cas) .

- Chez les tuberculeux :

Une résorption lente dans 20 % des cas (6 cas)

Une résorption moyenne dans 45 % des cas (13 cas)

Une résorption rapide dans 35 % des cas (10 cas) .

Nous voyons donc que le pourcentage relatif des sujets qui ont une résorption lente est le même dans les différents groupes. Le pourcentage de sujets qui ont une résorption moyenne est plus faible chez les sujets témoins que dans les deux autres groupes. Bornons-nous à constater qu'il existe un fort pourcentage de sujets à résorption rapide chez les sujets témoins (44 %).

RELATION ENTRE REACTIONS TUBERCULINIQUES ET TEST D'ALDRICH ET MAC LURE

Selon l'intensité des réactions cutanées à 10 unités (graphique 5).

Chez les sujets témoins, à une résorption rapide correspond un pourcentage de réactions tuberculiques négatives à 10 unités de 31 % (4 sur 13), de réactions moyennes de 23 % (3 sur 13) et de réactions fortes de 46 % (6 sur 13). Tandis qu'à une résorption lente correspond un pourcentage de réactions négatives à 10 unités de 0 % (0 sur 6), de réactions moyennes de 50 % (3 sur 6) et de réactions fortes de 50 % (3 sur 6).

Chez les tuberculeux, on retrouve cette proportionnalité : A une résorption rapide, correspond un pourcentage de réactions tuberculiques négatives à 10 unités de 50 % (5 sur 10), de réactions fortes de 30 % (3 sur 10). Tandis qu'à une résorption lente, correspond un pourcentage de réactions négatives à 10 unités de 33 % (2 sur 6), de réactions fortes de 50 % (3 sur 6).

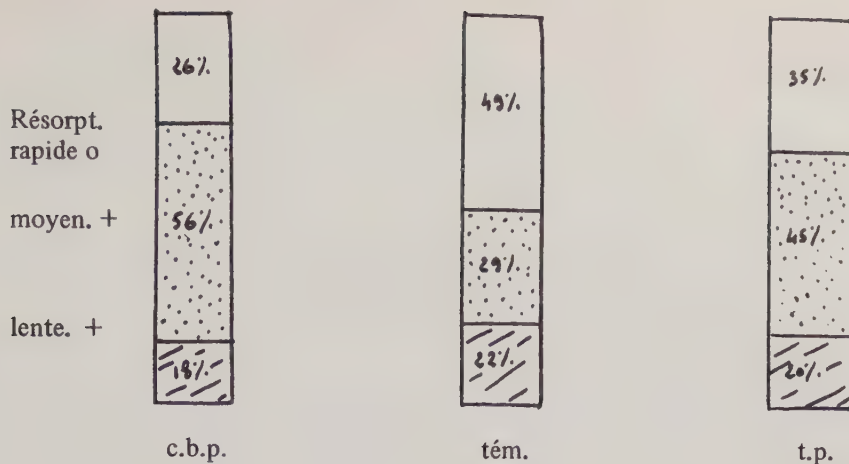
Il semble donc exister chez les sujets témoins et les tuberculeux une relation inverse entre le pouvoir de résorption d'une boule d'œdème de sérum salé isotonique et l'intensité de la réaction tuberculique.

On retrouve des résultats semblables à propos du seuil tuberculique (graphique 6).

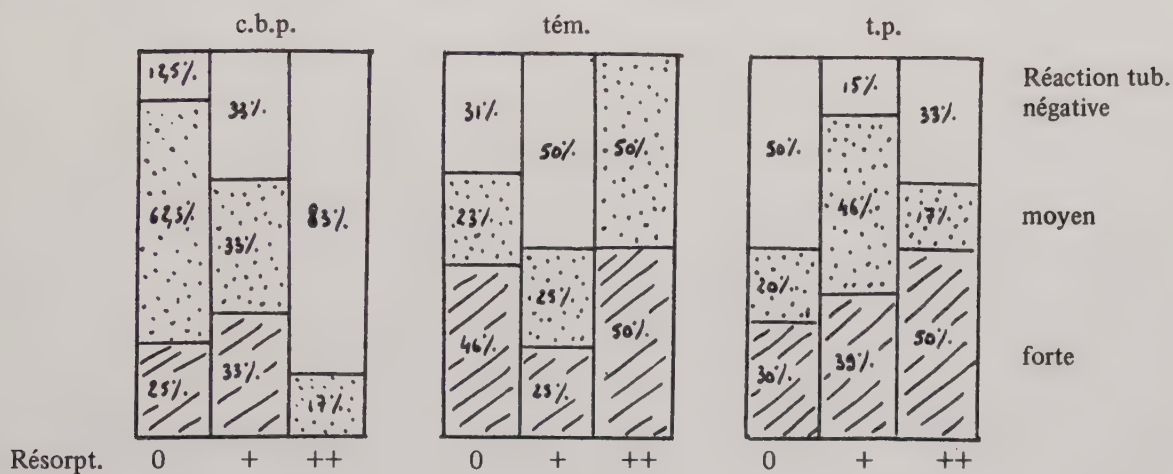
Ceci confirme les travaux faits à ce sujet par BACKMANN, FROMMEL et SIERRO, LE MELLETIER et CAULET, PEPPYS, qui ont conclu à l'importance des facteurs locaux non spécifiques dans les réactions cutanées tuberculiques chez les sujets non cancéreux.

Par contre, chez les cancéreux, les résultats sont différents. A une résorption rapide correspond un pourcentage faible de réactions négatives à 10 unités (12,5 %) (1 sur 8), tandis qu'à une résorption lente correspond un fort pourcentage de réactions négatives à 10 unités (83 %) (5 sur 6).

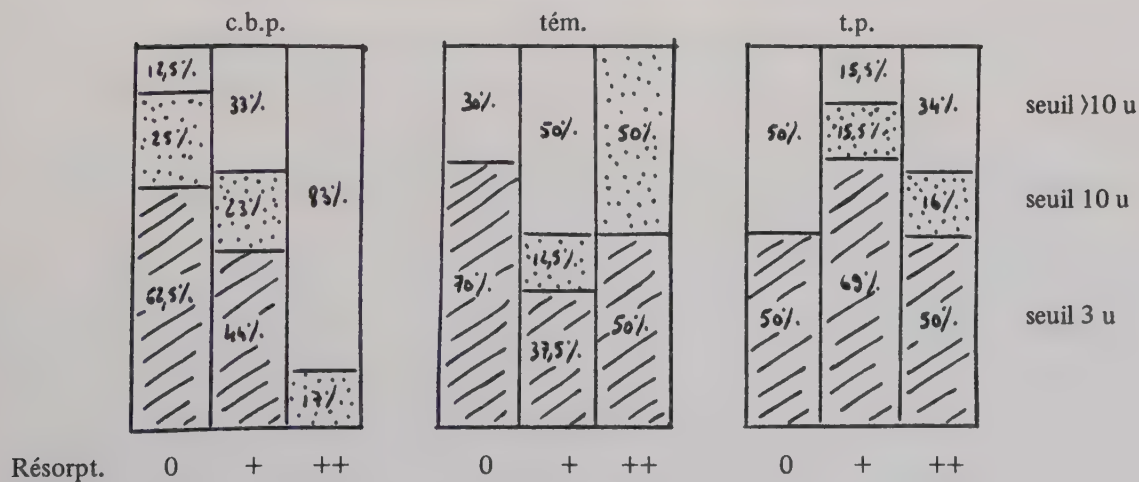
Ceci tendrait à prouver que les facteurs locaux cutanés dont le rôle paraît certain dans les réactions tuberculiques des sujets tuberculeux n'ont pas la même influence chez les cancéreux. Il semble donc que les anergies tuberculiques des sujets atteints d'un cancer broncho-pulmonaire sont plutôt dues à des facteurs généraux qu'à des facteurs locaux. Ceci vient à l'appui du rôle d'un déficient immunitaire chez ces malades.



Graphique 4 : Test d'Aldrich et Mac Lure.



Graph. 5 : Test d'Aldrich et Mac Lure et intensité des réactions à 10 u.



Graph. 6 : Test d'Aldrich et Mac Lure et seuil tuberculinique.

TEST D'IRRITATION AU SULFATE DE CODEINE

Les tests à un irritant non spécifique, en l'occurrence le Sulfate de Codéine se sont montrés :

- Forts dans : 15 % des sujets atteints de cancer (5 sur 33)
 14 % de sujets témoins (4 sur 27)
 4 % des sujets atteints de tuberculose (4 sur 29)
- D'intensité moyenne dans :
 48 % des cancéreux (16 sur 33)
 47 % des sujets témoins (13 sur 27)
 65 % des tuberculeux (19 sur 29)
- De faible intensité dans :
 27 % des cancéreux (12 sur 33)
 29 % des sujets témoins (10 sur 27)
 21,5 % des tuberculeux (6 sur 29)

Bornons-nous à constater la plus forte réactivité des sujets atteints de tuberculose par rapport aux deux autres groupes.

RELATION ENTRE TEST AU SULFATE DE CODEINE ET REACTIONS TUBERCULINIQUES

Dans les trois groupes, il existe une proportionnalité entre l'intensité des réactions tuberculiniques à 10 unités et l'intensité des réactions à l'irritant (graphique 9).

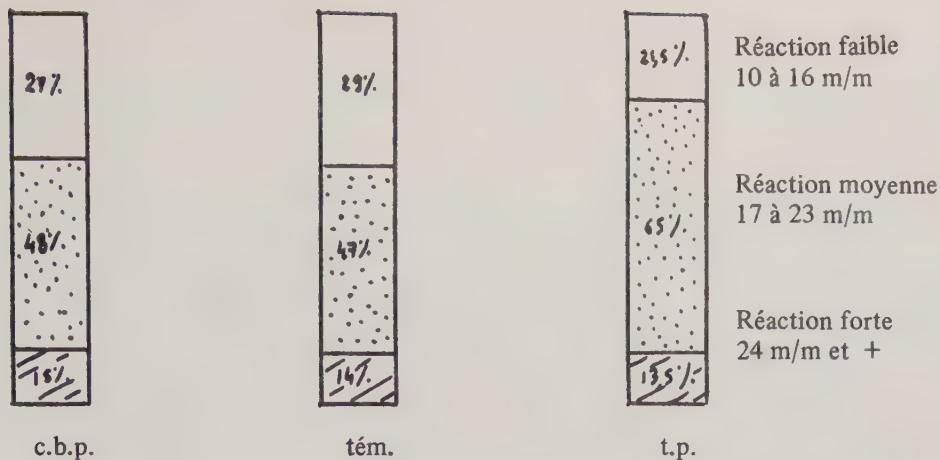
Chez les cancéreux : 41 % des sujets qui ont une réaction négative à 10 unités de tuberculine, ont une réaction faible à l'irritant ; 37 % des sujets qui ont une réaction négative à 10 unités ont une réaction moyenne à l'irritant ; 20 % des sujets qui ont une réaction négative à 10 unités ont une réaction forte à l'irritant.

Chez les tuberculeux : ces chiffres sont respectivement de 33,3 % ; 31 % et 25 %.

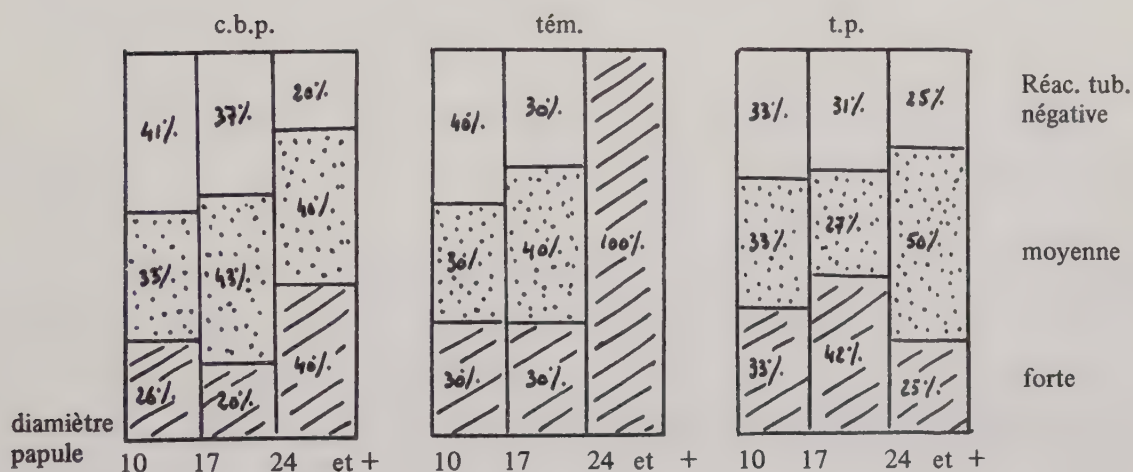
Chez les sujets témoins : ces chiffres sont respectivement de 40 %, 30 % et 0 %.

On trouve des résultats semblables en ce qui concerne le seuil tuberculinique. (Graphique 9).

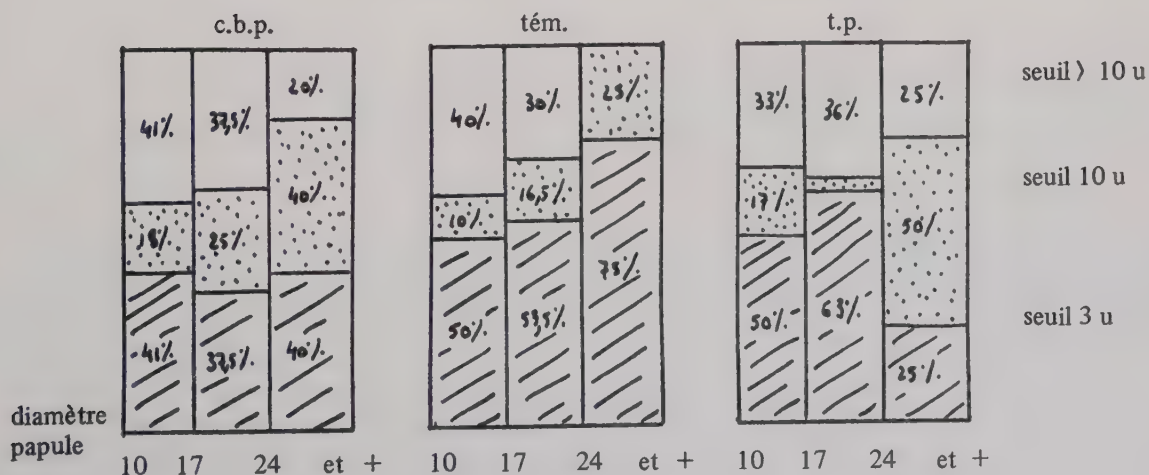
Il semble donc qu'il existe une certaine relation entre les réactions tuberculiniques et les réactions à un irritant non spécifique, cette relation étant beaucoup plus importante chez les sujets témoins que dans les deux autres groupes.



Graphique 7 : Test au sulfate de codéine



Graph. 8 : Test au sulfate de codéine et intensité des réaction à 10 u.



Graph. 9 : Test au sulfate de codéine et seuil tuberculinique.

CONCLUSION

Dans le groupe que nous avons étudié, le pourcentage de réactions tuberculiniqes positives à 10 unités de tuberculine I P 48, n'est pas d'un ordre de grandeur différent chez les sujets cancéreux, chez les tuberculeux ou les sujets atteints d'affections diverses.

Cependant l'intensité des réactions cutanées à la tuberculine pour une même dose de 10 unités est apparue généralement plus faible chez les cancéreux.

Chez ces derniers, le seuil tuberculinique s'est montré plus élevé que chez les tuberculeux et les sujets atteints d'affections diverses.

Il existe aussi chez les sujets atteints d'affections diverses et même chez les tuberculeux une proportion notable de réactions cutanées tuberculiniqes négatives à 10 unités.

Notre travail a montré que le pourcentage des réactions cutanées tuberculiniqes négatives à 10 unités, ainsi que le seuil tuberculinique croissait avec l'âge chez les cancéreux.

Il existe aussi chez les sujets atteints d'affections diverses et à un degré moindre chez les tuberculeux, une diminution de l'allergie tuberculinique avec l'âge.

Les éléments qui entrent en jeu dans la réponse cutanée à la tuberculine sont complexes. Ils sont en relation à la fois avec des facteurs d'ordre local et d'ordre général.

La comparaison avec le test de résorption d'Aldrich et Mac Lure d'une part, et le test à un irritant non spécifique (sulfate de codéine) en apportent la preuve.

Cependant, nos constatations tendent à prouver que les facteurs locaux non spécifiques jouent un rôle relativement moins important dans l'anergie des cancéreux. L'hypothèse la plus probable est que celle-ci est plutôt due à des facteurs généraux qu'à des facteurs locaux. Ceci venant à l'appui du rôle d'un déficit immunitaire chez ces patients.

oOo

Vu, le Président de Thèse

Vu, le Doyen de la Faculté

Professeur PAYET

Professeur BROJET

Vu, et Permis d'imprimer

Le Recteur de l'Académie de Paris

Jean ROCHE

B I B L I O G R A P H I E

- ALDRICH C.A. and MAC LURE W.B.
The intradermal salt solution test
J.A.M.A. 1924, 82, 1425
- ALEXANDER P., HAMILTON and FAIRLEY G.
Cellular resistance to tumours
Brit. Med. Bull. 1967, 23, 1.86
- AMEUILLE P. et CANETTI G.
L'extinction des réactions tuberculiniques
Bull. Med. Paris 1939, 829
- AMIEL J.L.
Immunothérapie active non spécifique par le BCG de la leucémie virale
chez les receveurs isogéniques
Rev. Franc. Etu. Cli. et biol. 1967, 9.912
- AMIEL J.L.
Immunothérapie des cancers
Le Poumon et le Coeur 1968, 3.355
- AMIEL J.L.
Perspectives de l'immunothérapie des cancers
Rev. du Prat. 1968.18.1273
- ARONSON J.D.
Further studies on the incidence of tuberculous infection in some rural
communities of the South
Am. Rev. Tub. 1933, 28.617
- BACKMANN W., FROMMEL E., SIERRO A.
Anergie non spécifique à la tuberculine. Rapport entre le pouvoir de
résorption de la peau et l'ID
Presse Médicale 1933.2.1218
- BALDWIN E.R.
Studies in immunity to tuberculous hypersusceptibility of anaphylaxis
Jour. Med. Res. 1910, 22.189

- BARIETY M.

Généralités sur l'infection tuberculeuse
 Traité de Médecine, Masson edit. 1952

- BARIETY M. et BROCARD H.

Le rôle de l'allergie et de l'immunité dans le développement de la tuberculine.

Rev. Tub. 1950,14.213

- BARIETY M., DELARUE J., PAILLAS J., RULLIERE R.

Les carcinomes bronchiques primitifs
 Masson Edit. 1967

- BERNARD E., KREIS B., LOTTE A., FOSSE G.

Bull. Mem. Soc. Med. Hôp. Paris 1948.64.1011

- BOQUET et coll.

CR Soc. Biol. 1927.97.1665

- BROCARD H.

Bull. Mem. Soc. Med. Hop. Paris 1948.64.1030

- BURTIN P. et KOURILSKY R.

Ann. Inst. Pasteur, 1959,97.148

- CANETTI G.

L'allergie tuberculeuse chez l'homme.
 Flammarion edit. 1946

- CANETTI G.

Problèmes concernant la sensibilité tuberculinique faible
 Rev. Tub. 1961.25.710

- CANETTI G. et LACAZE H.

Données nouvelles sur l'évolution et la signification de l'allergie tuberculinique.

Ann. Inst. Pasteur 1940.65.435

- CANETTI G. et SAENZ A.

Ann. Inst. Pasteur 1950.79.95

- CHASE M.W.

The cellular transfer of cutaneous hypersensitivity to tuberculin
 Pro. Soc. Exp. Bio. and Med. 1945.59.134

- CHOUCROUN N.

Le rôle joué par le liposaccharide dans l'hypersensibilité à la tuberculine et dans l'acido-résistance du bacille.

C.R. Acad. Scien. 1948.226.1477

- CHOUCROUN N., KOURILSKY R. et GRESLAND P.

Etude comparative des épreuves de PmKo chez les sujets faiblement allergiques ou anergiques

Rev. tub. 1960.24.981

- COULAUD E.

Thèse Paris 1922

- COULAUD E. et LEMANISSIER A.F.

Effets de la grossesse et des extraits ovariens sur la sensibilité à la tuberculine.

Rev. Tub. 1939.5.806

- COURY Ch., FORES Cl., et Mlle WIRIOT

Les réactions tuberculiniques en pratique hospitalière générale

Rev. Tub. 1961.25.720

- COURY Ch., et Mlle WIRIOT

La sensibilité à la tuberculine chez les sujets tuberculeux et non tuberculeux de plus de 50 ans

Le Poumon et le Coeur 1961.9.10.743

- DEBRE R. et coll.

C.R. de la Soc. Biol. 1920.83.986

- DEBRE R. et JACQUET P.

Le début de la tuberculose primaire. La période anti-allergique; pénétration silencieuse du bacille tuberculeux dans l'organisme

Ann. Med. 1920.7.122

- DIENES L. and ALLORY T.B.

Am. Jour. Path. 1932.8.689

- FAVOUR B.

Proc. Soc. Exp. Biol. and Med. 1947.65.269

- FIESSINGER N. et BRODIN P.

L'allergie tuberculinique dans la tuberculose

Am. Med. Juin 1922.474

- FOURESTIER M. et BLAQUE-BELAIR A.

Les anergies cutanées tuberculiniques et l'immunité dans l'infection tuberculeuse.

Maloine edit. 1954

- GELL P.G.H.

In cellular and humoral aspects of the hypertensive states.
 Hoeber. Harper. New York 1959.43

- GERNEZ Ch. et MARCHANDISE Ch.

La spécificité des réactions cutanées tuberculiniques
 Revue d'immunologie 1235.1.315

- GERNEZ, RIEUX Ch., TACQUET A., GERVAIS M., VOISIN C. et MACQUET V.

Valeur théorique et pratique des réactions cutanées tuberculiniques dans
 le dépistage et au cours de l'infection tuberculeuse.
 XIIIème congrès national de la tuberculose, Alger 1961 edit. Masson.

- GRENIER G.

Résultats éloignés du traitement chirurgical du cancer du poumon.
 Thèse Paris 1968

- HALPERN B.N., BLOZZI G., STIFFEL C. et MOUTON D.

Effect of stimulation on the R.E.S. by inoculation of the Calmett-Guerin
 bacillus on the developpment of the atypical Guerin T.S. epithelioma
 C.R. Soc. Biol. 1959.153.987

- HUGHES E.L. and MAC KAY W.D.

Suppression of the tuberculin response in malignant disease
 Brit. Med. Jour. 1965.2.1346

- HUGUENIN R., RAUVET J. et BOURDIN J.

Cancer et tuberculose
 Sem. Hop. Paris 1949.25.3016

- ISRAEL L., MAVAS C., BOUVRAIN A. et SOES M.C.

Les réactions cutanées à la tuberculine des cancéreux; intérêt pronostique.
 Bull. Soc. Med. Hop. Paris 1967.118.5.469

- ISRAEL L., BOUVRAIN A., CROS-DECAM J. et MUGICA J.

Contribution à l'étude des phénomènes d'immunité cellulaire chez les
 cancéreux pulmonaires avant traitement palliatif ou chirurgical.
 Le Poumon et le Cœur 1968.3.339

- JACCARD G.

La sensibilité à la tuberculine en médecine générale
 Schw. Med. Wschr. 1957.87.842

- JACCARD G.

La sensibilité cutanée à la tuberculine dans la tuberculose des séreuses
 Schw. Med. Wschr. 1954.50.1385

- JOUSSET A.

La valeur diagnostique des cuti-réactions à la tuberculine chez l'adulte
L'allergie accidentelle.

Bull. Mem. Soc. Med. Hop. Paris 1936.1.834

- KOURILSKY R. et DECROIX G.

Utilisation des cellules de l'exsudat péritonéal aseptique pour le transfert
local de l'allergie tuberculinique.

C.R. Soc. Biol. 1952.146.235

- KOURILSKY R., DECROIX G. et GANTER P.

Etude sur l'allergie tuberculinique. La transmission de l'allergie

Rev. Immuno. 1952.16.333

- LANOSTEINER K. and CHASE M.W.

Experiments in transfer of cutaneous sensitivity to simple compounds

Proc. Soc. Exp. Biol. and Med. 1942.49.688

- LAPORTE R.

Histocytologie des réactions locales d'hypersensibilité chez le cobaye.

Ann. Inst. Pasteur 1934.53.548

- LAWRENCE H.S.

Proc. Soc. Exp. Biol. and Med. 1949.71.516

- LEITNER S.J.

Schw. Med. Wschr. 1951.81.87

- LE MELLETIER J. et CAULET T.

Réactions tuberculiniques et diffusion cutanée chez les tuberculeux
pulmonaires.

Rev. de Tub. 1953.17.512

- LE MELLETIER J. et LE PRESTRE C.

Etude quantitative de la sensibilité cutanée à la tuberculine après la
primo-infection chez l'enfant.

Sem. Hop. Paris 1949.25.1972

- LONG J.B. and FAVOUR C.B.

Bull. John. Hopk. Hosp. 1950.87.186

- LURIE M.B.

Suppl. Am. Rev. Tub. 1944.44.1

- LURIE M.B.

Ann. of the N.Y. Ac. Sci. 1950.52.943

- LURIE M.B.

Studies in the mechanism of immunity in tuberculosis.
 Jour. Exp. Med. 1939.69.579

- MELNOTTE

Ann. Med. 1946.47.323

- MIGUERES J., JOVER A. et LEVY A.

Incidence de la chimiothérapie antimitotique des cancers broncho-pulmonaires inopérables sur les processus immunitaires.
 Le Poumon et le Cœur 1969.3.351

- NOBECOURT R. et PARAF J.

Presse Med. 1920.28.133

- OMLAND T.

L'allergie tuberculinique dans un groupe de vieillards
 Act. Tub. Scand. 1958.36.51

- OLO L.J., CLARKE D.A. et BENACERRAF B.

Effect of bacillus Calmette-Guerin infection of transplanted tumours in the mouse.
 Nature 1959.184.291

- PALMER G.E. and EDWARDS L.B.

Bull. Org. Mond. Santé 1955.12.63

- PEPPYS J.

The relationship of non specific and specific factors in the tuberculin reactions
 Am. Rev. Tub. 1955.1.49

- PILCHER J.D.

Am. Rev. Tub. 1930.21.669

- PILCHER J.D.

Am. Rev. Tub. 1935.31.568

- REMBERT A.

Contribution à l'étude des tests de la tuberculose chez les vieillards
 Thèse Lille 1930

- RENAUD M.

La cuti-réaction à la tuberculine chez les cancéreux
 Bull. Mem. Soc. Med. Hop. Paris 1926.2.1441

- RICH A.R.

The pathogenesis of tuberculosis

Blackwell Scientific Publications Oxford and CC Thomas publ. Springfield
1951. 2ed. 1029

- RICH A.R. and LEWIS M.R.

Mechanism of allergy in tuberculosis.

Proc. Soc. Exp. Biol. and Med. 1928.25.596

- SAUVAGE

Etude critique du traitement radiochirurgical des cancers bronchiques
In thèse Sulzer Paris 1965

- SEEBERG G.

Studies on an extrinction mechanism in intradermal reactions.

Act. Derm. Vene 1948.28.330

- SEEBERG G.

Intradermal reactions of the delayed type in relation to the absorptive
behaviour of the skin

Act. Derm. Vene 1947.27.Sup. 18

- SEEBERG G.

The tuberculin reactions in hunger cachexia

Act. Derm. Vene 1951. 31.245

- SEIBERT F.B.

Chemical composition of active principle of tuberculin local cutaneous
sensitization (Arthus phenomenon) produced in normal rabbits and guinea pigs
by protein of tuberculin.

Jour. Inf. Dis. 1932.51.383.

- SIERRO A.

Anergie à la tuberculine et test d'Aldrich et Maclure.

Schw. med. Wschr. 1933. 14. 1280.

SMITHBURN K.C. and SABIN F.

Reactions of normal and tuberculous animals to tuberculoprotein and tuberculo-
phosphatide.

Jour. Exp. Med. 1938.68.641.

- SLOWAY A.C. and RAPAPORT F.T.

Immunologic responses in cancer patients.

Sur. Gyn. Obst. 1965. 121. 756.

- THOMAS M.

Les réactions cutanées tuberculiniques dans le cancer et les hémopathies malignes.

Thèse Paris 1961.

- TROISIER J. et MACLOUF C.A.

Nouvelle statistique de réactions cutanées à la tuberculine chez les vieillards de Paris.

Presse Med. 1942. 32.289.

- WAKSMAN B.H.

Cellular aspects of immunity.

Ciba fondation Symposium London 1960. Churchill édit.

- WELLS C.W. and SMITH H.H.

The epidemiology of tuberculosis in Kingston Jamaica.

Am. Rev. Tub. 1936. 34.43.

